FACULTATEA DE MEDICINĂ DIN BUCUREȘTI

No. 1900

CONTRIBUȚIUNI
LA
STUDIUL DEGENERARII MALIGNE
a fibro-miomelor uterine, în urma actinoterapiei

TEZA
PENTRU
DOCTORAT IN MEDICINĂ ȘI CHIRURGIE
Prezentată și susținută la 1 Mai 1923
DE

TIBERIU N. MĂCELARU
Fost extern al Spitalelor Eforiei

BUCUREȘTI
Atelierele Tipografice „Cartea Medicală" Soc. An.
1923

c. 307

FACULTATEA DE MEDICINĂ DIN BUCUREȘTI

No. 1900

CONTRIBUȚIUNI

LA

STUDIUL DEGENERARII MALIGNE

a fibro-miomelor uterine, în urma actinoterapiei

T E Z Ă

PENTRU

DOCTORAT IN MEDICINĂ ȘI CHIRURGIE

Prezentată și susținută la ..... Mai 1923

DE

TIBERIU N. MĂCELARU
Fost extern al Spitalelor Eforiei

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

INSTITUTUL MEDICO FARMACEUTIC
BUCUREȘTI
BIBLIOTECA CENTRALĂ
Invent. Nr. 690.910

BUCUREȘTI
Atelierele Tipografice „Cartea Medicală“ Soc. An.
1923

c. 307

Decan: D-l Profesor Dr. THOMA IONESCU

Profesori titulari:

Clinica II chirurgicală	D-l Dr.	ANGHELESCU C.
Chimia medicală	„ „	ATANASESCU N.
Clinica chirurgicală infantilă și ortopedie	„ „	BĂLĂCESCU I.
Anatomia Patologică. Bacteriologia și patologia experimentală.	„ „	BABEȘ V.
Istologia normală și Istogeneza	„ „	BESNEA ST.
Medicina experimentală	„ „	CANTACUZINO I.
Clinica Ginecologică	„ „	DANIEL C.
Clinica II Medicală	„ „	DANIELOPOLU D.
Anatomia topografică II.	„ „	GEROTA D.
Farmacia chimică și galenică	„ „	GEORGESCU M.
Clinica și teoria Obstetricală	„ „	GHEORGHIU N.
Anatomia topografică I. Clinica I chirurgicală.	„ „	IONESCU TH.
Clinica III medicală	„ „	IONESCU D.
Clinica III-a chirurgicală	„ „	JUVARA E.
Clinica boalelor căilor urinare	„ „	JIANU A.
Farmacologia și materia medicală	„ „	LALU S.
Clinica boalelor Oto-Rhino-Laringologice	„ „	METIANU N.
Clinica boalelor nervoase	„ „	MARINESCU GH.
Chimia analitică	„ „	MINOVICI ST.
Clinica infantilă	„ „	MANICATIDE M.
Higiena și poliția sanitară	„ „	MEZINCESCU D.
Medicina legală	„ „	MINOVICI MINA
Oftalmologia și clinica oftalmologică	„ „	MANOLESCU D.
Clinica I medicală	„ „	NANU-MUSCEL I.
Clinica dermatologică și sifiligrafică	„ „	NICOLAU ST.
Clinica boalelor mentale	„ „	OBREGIA AL.
Fiziologia umană	„ „	PAULESCU N.
Patologia generală	„ „	PROCA GH.
Anatomia descriptivă și embriologia	„ „	RAINER FR.
Zoologia medicală	„ „	SIHLEANU ST.
Botanica medicală	„ „	SOLACOLU T.
Patologia medicală	„ „	THOMESCU TH.
Terapeutica clinică	„ „	TEOHARI A.
Analiza alimentelor și băuturilor	„ „	VINTILESCU I.

Profesori agregați:

Medicina operatorie . . . . . „ „ CONSTANTINESCU C

Juriul de promoțiune:

Președinte: D-l Profesor Dr. DANIEL C.

Membrii: D-l Profesor Dr. JUVARA E.
D-l Conferențiar Dr. JIANU I.

Suplinitor: D-l docent Dr. GEORGESCU GRIGORE.

Facultatea consideră opiniunile expuse în această lucrare ca proprii ale autorului și nu are a exprima, nici aprobare, nici desaprobare.

CUVÂNT INAINTE

Tatălui meu
In memoriam

Dacă publicarea succeselor dobândite prin utilizarea vre-unui medicament sau metode terapeutice, este de cel mai mare interes pentru lumea medicală, incontestabil că de un și mai mare folos, este arătarea insucceselor sau câteodată a dezastrelor dobândite în urma acestor terapii,— primul principiu conducător, în arta de a vindeca, trebuind să fie, pentru orice medic, vechiul adagiu hippocratic, primum non nocere.

Prezentându-se în clinica gynecologică, din spitalul Filantropia, condusă de d-l Prof. Daniel, un caz de cancer *al corpului uterin, care cu câteva luni mai înainte, suferise un tratament prin radiu, pentru* fibrom *uterin, am primit însărcinarea de a trata subiectul de față, pentru lucrarea mea inaugurală. Cu acest prilej, mă simt dator a mulțumi d-lui Profesor Daniel pentru încrederea ce mi-a arătat și pentru sfaturile ce mi-a dat la alcătuirea acestei lucrări, cât și a-i arătà stima și respectul meu, pentrucă a contribuit atât de mult, la îmbogățirea cunoștințelor mele medicale, atât în timpul studiului, cât și în timpul alcătuirei tezei de față.*

Tuturor domnilor Profesori și foștilor mei șefi de serviciu: d-nii Profesor Dr. Amza Jianu, Profesor Dr. N. Minovici, conferențiar Dr. Th. Mironescu, Dr. Racoviceanu și Dr. Anghelovici, le aduc mulțumirile mele respectuoase, pentru cunoștințele căpătate.

Jurîului meu de promoțiune, profund respect.

D-lui Dr. Al. Crăiniceanu, cu amiciția căruia mă

mândresc, îi aduc aci încredințarea dragostei mele prietenești și mulțumiri pentru concursul dat în alcătuirea lucrării de față.

Mamei mele respect și dragoste, fraților, surorei și cumnatelor mele iubire frățească.

Prietenilor și colegilor de facultate, amintiri plăcute.

Pentru mai buna înțelegere a celor ce vor urma, vom da mai întâiu câteva noțiuni generale asupra razelor și efectelor biologice ale lor; apoi vom vedea acțiunea lor asupra tumorilor: benigne și maligne. In sfârșit după ce vom arăta modul spontan după care fibromiomele uterine se transformă în tumori maligne, vom încerca să vedem dacă și cum este posibilă această transformare în urma actinoterapiei. La urmă vom încerca să tragem concluziuni practice, în ce privește tratamentul fibromiomelor uterine.

I.

Generalităţi asupra substanţelor radioactive

I. Istoric.—La sfârşitul anului 1895 W. C. Roentgen făcu cunoscută descoperirea razelor X, cari mai târziu fură numite razele Roentgen. In anul 1896, fizicianul francez Becquerel observă că Uraniul şi sărurile sale, emană raze cu proprietăţi asemănătoare razelor Roentgen In 1898, H. W. Schmidt şi d-na Curie găsesc că şi Thoriul şi aliajele sale, dă acelaşi fel de raze. Tot în acelaşi an, soţii Curie izolează din Pechblendă două substanţe puternic radiante, pe cari le numiră: Polonium şi Radium. In anul 1900 Rutherford, găseşte că aliajele Toriului emit o emanaţie asemenea unui gaz, pe care o numeşte Toriumemanaţia. Scurt timp după aceia, fizicianul german Dorn arată că şi sărurile de Barium, cari conţin radium, emană un gaz, tot aşa de radioactiv, Radiumemanaţia. In 1899—1900 A. Debierre şi F. Giesel găsesc Actiniul, în 1900 Hahn găseşte în produsele Thoriului: Radiothoriul şi Mesothoriul; în 1907 B. B. Boltwood şi curând după aceia O. Hahn şi W. Marckwald găsesc Ioniul. Cea mai importantă descoperire pentru medicină, din toate acestea, fu reproducerea Mesotoriului şi a produşilor săi de descompunere, executată de O. Hahn.

II. Elementele radioactive.— S'a văzut că razele cari emană din substanţele radioactive nu sunt uniforme, ci se pot divide în trei grupe: 1. razele α, 2. razele β, 3. γ, la cari s'au adăogat mai târziu o a 4-a grupă de

mai mică însemnătate. Aceste raze se deosebesc între ele atât prin iuțeala și puterea lor de pătrundere pentru diferitele substanțe cât și prin modul cum sunt deviate, de forțele magnetice sau electrice.

1. *Razele* α sunt atomi de Helium pozitivi, având greutatea atomică 4. Iuțeala lor oscilează între 13.700 și 20.600 kilometri pe sec. Traectoria lor e deci mică. Sunt absorbite complect de un filtru care are $^1/_{10}$ de milimetru grosime. Pojghița unei bule de săpun, un strat subțire de apă pe piele, oprește complect mersul lor.

2. *Razele* β (catodice ale razelor Roentgen, sunt electroni negativi, prevăzuți cu o iuțeală de 87.000—296.000 kilometri pe secundă, foarte apropiată deci de iuțeala luminii (300.000 kilometri). Mărimea particulelor lor e cam $^1/_{1840}$ dintr'un atom de Hidrogen. Puterea lor de pătrundere e cu mult mai mare decât a razelor α. Trec prin filtre de carton sau scânduri subțiri, dar sunt reținute de substanțe mai dense, precum o foaie de fier sau de plumb. Pentrucă iuțeala razelor β este diferită, avem raze slabe și raze tari. Dacă le facem să treacă printr'o foae de fer mică groasă de 0.06 milimetri, cele slabe sunt absorbite și rămân numai cele tari.

3. *Razele* γ (razele Roentgen). Orice substanță radioactivă emanează sau numai raze α, sau numai raze β.

Aceste raze sunt ca niște mici proectile, strâns așezate unul lângă altul (raze corpusculare). In tubul lui Roentgen prin resfrângere, razele catodice sau B produc razele Roentgen; tot astfel, se produc razele γ din razele β la elementele radioactive. Prin genialele cercetări ale lui Von Lam, Friedrich și Knipping, natura acestor raze e pe deplin stabilită. Sunt oscilațiuni etherice, ca și razele de lumină, dar având mult mai mici lungimi de undă, și deci cea mai mare putere de pătrundere. Sunt cele mai tari, cum se zice în limbagiul medical. Puterea lor de pătrundere depășește cu mult puterea celor mai tari raze β. Pe când ultimele sunt oprite de o placă de aluminium, având 0,05 centimetri grosime, cele d'intâiu nu sunt absorbite, decât de o placă de aluminium de cel puțin 6

centimetri grosime. Razele γ la pătrunderea lor prin materie, dau naştere la raze secundare cari sunt de trei feluri:

a) Razele secundare împrăştiate, constau din raze de acelaşi tip şi putere de pătrundere ca şi razele primare, şi iau naştere în toate substanţele, cari sunt întâlnite de razele primare, ca produs de reflexie, asemănătoare cu cele produse de lumină în mediile netransparente.

b) Razele γ fluorescente. Toate substanţelele cari sunt întâlnite de razele primare, mai emit un alt fel de raze, a căror putere de pătrundere este cu mult mai mică decât a razelor producătoare. Fiecare element îşi are raze secundare fluorescente proprii; după cât de mare este greutatea atomică a elementului, aşa de mare este puterea de pătrundere a acestor raze.

c) Razele corpusculare. Când substanţele sunt întâlnite de razele γ, ele emit corpusculi sau electroni negativi, asemănători cu razele β ale Radiului, dar cu o mai mică putere de pătrundere. Dacă se absorb mai multe raze γ, iau naştere mai multe raze corpusculare.

Razele β de asemeni, la întâlnirea sau la pătrunderea lor în mediile corporale, emit raze secundare, cari probabil sunt razele primare reflectate. Puterea de pătrundere a acestor raze, este mult mai mică, ca a celor primare.

4. *Razele* α sunt fără însemnătate. Se nasc din absorbţia razelor α şi β; au electroni negativi.

II.

Efectele biologice ale razelor asupra organismului

Modificări morfologice

I. Sânge și organele hematopoietice.—London observă la un iepure, supus acțiunii razelor, micșorarea splinei, caracterizată microscopicește prin atrofia foliculilor și depozitarea de pigment. Bouchard, Curie și Balthazard lăsând șoareci să inhaleze emanațiuni de radiu, au observat o puternică micșorare a numărului leucocitelor. Aubertin și Delamosie arată că sub influența razelor, avem o hiperleucocitoză trecătoare (dela 10.000—26.000 leucocite), care face apoi loc unei leucopenii durabile 1800 leucocite). O explică prin distrugerea mare a globulelor albe și leziuni ale splinei. Heineke, arată că în urma radioterapiei, elementele celulare ale splinei, foliculilor intestinali și ganglionilor mesenterici sunt foarte degenerate și chiar complect dispărute, țesutul conjunctiv îngroșat. Prin cercetările lui Verfasser, Falta, Plesch, Papenheim, Hirschfeldt și Arneth, aceste observațiuni disparate, capătă întregire și lumină deplină.

1. *Proporția leucocitelor.* Cercetările Dr. Fritz Gudzent și Margareta Levy, arată că în urma dozelor mici de Radium și Thorium, se observă după câteva ceasuri, o hiperleucocitoză (20.090 leucocite pe milimetrul cub), care după 2—3 zile scade, numărul leucocitelor ajungând din nou la normal. Dacă se întrebuințează doze mari, se observă o leucopenie gravă (sub 1000), și dacă

întrebuințăm doze mortale putem observa o dispariție totală a leucocitelor din sânge. Această leucopenie se modifică treptat după suprimarea influenței razelor, pentruca aproximativ în 30 zile, numărul leucocitelor să revie la normal.

2. *Globule roșii.* Puține schimbări se observă în numărul și forma globulelor roșii. Dominici, Brill și Fehner la animale găsesc că razele înmulțesc numărul globulelor roșii, care într'un caz ajunsese la 13.000.000 pe mmc. Staționează astfel câteva săptămâni. Procentul de hemoglobină nu se ridică așa de mult.

In stările patologice, anemii secundare și pernicioase, erithropoieza e mult influențată; în puține zile numărul micșorat al globulelor roșii poate fi adus la normal. Cu doze mari, Aubertin și Beaujeard găsesc împuținarea numărului și forme degenerative a globulelor roșii. Cercetările lui Arneth, Hirschfeld și Meiner, Silva Mello duc la rezultate identice. Probabil că această anemie e datorită unei rele funcționări a organelor hematopoetice, hemoliza neputând fi demonstrată.

3. *Organele limfo și hematopoetice.* In doze mici, Von Domarus, arată că măduva oaselor sufere o hiperplazie. In doze mari, măduva oaselor apare macroscopic ca o massă închis colorată, de multe ori lichefiată. Microscopic, se observă o distrugere celulară puternică. La secțiuni structura celulară de obicei este păstrată. Celulele albe în multe locuri sunt dispărute. Capilarele sunt parte pline cu sânge, parte distruse. In multe celule nucleul este în degenerescență picnotică. Unele fagocite se găsesc pline cu grămezi de cromatină.

a) *Splina* micșorată. Modificările se găsesc mai mult în pulpă; celulele diminuate în număr, în multe locuri dispărute cu totul. Țesutul de susținere mult desvoltat. Capsula și trabeculii îngroșați. In întregul organ se vede o bogată hemoragie și pigmentație.

b) Toate *țesuturile limfatice* suferă puternic. Heinecke, crede că acesta este cel mai influențat dintre toate țesuturile, de către raze. Se observă o micșorare a celulelor

limfatice, câteodată dispariția lor complectă, hemoragii și pigmentare.

Alături de aceste procese degenerative, se observă mai cu seamă în măduva oaselor, multe celule în proliferare, cu figuri kariokinetice tipice. Nu se poate ști, dacă acest proces de regenerare urmează celui de distrugere, sau este datorit funcționării normale a măduvei.

c) In *capsula supra-renală*, dozele mari letale, cari provoacă moartea animalului în 4—8 zile, aduc o dispariție aproape complectă a substanței chromafine, iar în doze mari o desvoltare mai mult sau mai puțin mare, a aceleași substanțe.

In mai toate organele, se observă sub influența razelor, o puternică hiperemie, adesea hemoragii. Capilarele sunt dilatate, endoteliul inflamat și pe alocuri dispărut; consecutiv avem dispariția a teritorii vasculare întregi.

II. **Modificări funcționale**

1. **Schimburile nutritive.** Krieg și Wilke observară cei d'intâi, în cercetări asupra oamenilor sănătoși, o mărire a eliminării acidului uric, după folosința unui isvor cu apă radioactivă (1000 M. E. pe litru) din Baden-Baden.

Verfasser și Löwenthal supuseră un număr mare de pacienți reumatici și gutoși la inspirarea emanațiilor de radium, pentru a înlătura ceilalți factori (apa și căldura). Din șeapte cazuri, au observat la patru o vădită urcare a acidului uric și a bazelor purinice în urină, la doui o micșorare, un caz rămase neinfluențat. Rezultate asemănătoare fură căpătate și de alți autori. Din cercetările lui Verfasser, Maase si Fondek reese că după întrebuințarea unei mici doze de Thorium X, acidul uric se mărește nu numai în urină, ci și în sânge, ceeace denotă că influența razelor nu se mărginește la rinichi, ci influențează schimburile nutritive în totalitate.

In încercările făcute, spre a se vedea influența razelor asupra schimburilor gazoase, s'a observat la două din trei cazuri eliminarea acidului carbonic și fixarea oxigenului mărite, mai cu seamă când încercările erau făcute

înainte de masă, cu mărirea uneori considerabilă a coeficientului respirator.

2. **Inimă, circulație și respirație.** Maos a făcut să circule prin inima de broască izolată, o soluție Ringer cu substanțe radioactive. A observat că inima se dilată, frecvența bătăilor se micșorează, sistola devine imperfectă, și după câteva minute cordul se oprește în diastolă. Cercetările altor autori arată că substanțele radioactive par a întări puterea de contracție a inimei.

Löwig, experimentând pe câini găsi presiunea sistolică odată mărită, de patru ori micșorată, de patru ori ea rămase nemodificată. Presiunea diastolică fu, aproape fără excepție, micșorată. Volumul creerilor crește, al pulmonilor scade. Opiniunea sa, că această stare e cauzată de o influență asupra vasomotorilor, fu combătută de Plesch.

Pe pacienți în emanatoriu, Plesch și Löwy arată că pe opt cazuri din zece, presiunea arterială fu scoborâtă. O urcare nu s'a văzut niciodată. Plesch crede că motivul acestui fapt, este o micșorare a tonusului vascular, fără să admită influența vaso-motorilor. Probabil că și acțiunea razelor asupra capsulelor supra-renale, joacă un rol, în această scoborâre a presiunii, cum au arătat von Domarus și Salle. Cea mai principală cauză a scoborârei presiunei medie și maximă, este tocmai lezarea acestui sistem. Pentru aceasta nu este bine a întrebuința doze mari, spre a scoborî presiunea sanguină. Câteva observațiuni, au arătat că întrebuințarea de doze mici, timp de mai multe săptămâni, la câțiva pacienți, mai cu seamă gutoși, a putut scoborî presiunea ridicată (18 — 20), pentru mult timp, până la normal.

Plesch a studiat și schimbările în volum a bătăilor cordului și travaliul cardiac. A găsit la o persoană de experiență în emanatoriu, o diminuare a travaliului cardiac, iar după o injecțiune cu Thorium X, (doza nu e indicată), o ușoară urcare. Cercetări pe baze mai largi, ar fi de dorit.

Asupra respirațiunei, nu s'a observat nici-o schimbare la oamenii sănătoși și la animale. Intr'o dispnee cardiacă

și într'o pneumonie, Plesch a observat în urma unei injecții de Thorium X, o accelerare și o mărire în intensitate a respirației. O consideră cauzată de o mărire a presiunei intratoracice și consecutiv o îmbunătățire a circulației mici.

3. **Procesele fermentative.** Neuberg și Wohlgemuth au constatat că prin Radiu, mai cu seamă sub influența razelor β și γ, se produce o mărire a procesului autolitic (cancerul ficatului și țesutul pulmonar tuberculos). După noile cercetări, nu se admite nici-o acțiune însemnată a razelor β și γ asupra proceselor fermentative. Alți autori au observat modificări în procesele fermentative, pe cari le-au atribuit razeior α. Afirmațiunile acestea nu sunt inatacabile, așa că putem zice, că în starea actuală a științei, nu este dovedită nici-o acțiune a razelor α, β γ, ale substanțelor radio-active, asupra proceselor fermentative.

III.

Efectele razelor asupra organismelor umicelulare și complexelor celulare

Dintr'o celulă, cea mai influențată parte e nucleul și mai cu seamă cromatina. Printre sistemele organice, cele mai receptive sunt: organele hematopoetice și sângele, vasele sanguine, sistemul chromafin și organele de reproducere, iar funcțional, schimburile nutritive. Bine înțeles, fiecare organ sau complex celular, va suferi acțiunea razelor, dacă acestea sunt vădit îndreptate contra sa. *In doze mici, razele acționează asupra proceselor vitale, stimulându-le, incitându-le, în doze mari împiedicându-le, distrugându-le.* Celulele primitive sunt cu atât mai receptive față de raze, cu cât sunt mai tinere și mai puțin diferențiate și după cât este de mare puterea lor de înmulțire și desvoltare, sau cum zice Bergonié și Tribondeau: *Radiosensibilitatea celulelor vii este tot atât de mare ca și puterea lor de reproducere.* Acest lucru este la fel și pentru influența excitatoare, ca și pentru cea distrugătoare. Experiența a demonstrat că celulele cu puterea de desvoltare și proliferare ca celulele canceroase, sarcomatoase, și altele, sunt foarte sensibile la acțiunea radiului și această receptivitate depășește cu mult pe cea a celulelor sănătoase, înconjurătoare. Afară de acțiunea primitivă a razelor mai avem altele secundare, născute din modificările celulare, cum este proliferarea țesutului conjunctiv și reacțiunea inflamatorie. Ele pot mări indirect acțiunea primară și spre

exemplu, să fie — în tratamentul tumorilor — un factor de vindecare important.

Să vedem acum modul de reacțiune, al diferitelor sisteme organice, la influența razelor, începând cu:

I. Pielea și anexele sale. — *Schimbări macroscopice.* Cu cât sunt mai pronunțate aceste modificări, cu atât doza de raze a fost mai mare. *In doze moderate*, după trei săptămâni avem: hiperemie, erithem, inflamație, ridicare de temperatură, tensiune și durere. Perii cad. După 3—6 săptămâni, fenomenele acestea dispar; rămâne aproape totdeauna o pigmentare a pielei și o descuamare a straturilor superioare. Trebue să spunem că erithemul de care vorbirăm mai sus, a fost luat ca unitate de măsură, pentru dozarea razelor, în radioterapia profundă; această unitate de măsură, (Haut-Erythem-Dosis al autorilor germani) este ceva neprecis, pielea variind nu numai dela individ la individ, dar chiar la același individ, după diversele regiuni considerate.

In doze puternice, observăm flictene, excoriații, necroza pielei și a țesuturilor profunde, mergând până la ulcerații cu dureri mari. Vindecarea cere mai multe săptămâni, chiar luni. Rămâne o cicatrice mai mult sau mai puțin întinsă, pielea e atrofică, uscată, pigmentată, în cicatricea de o culoare mai deschisă. Mai târziu survin teleangiectasii. Perii nu mai cresc.

2. *Schimbări microscopice.* a) *Epidermul.* Nucleii stratului germinativ sunt pe alocuri măriți sau sbârciți, prezintând vacuole, se transformă într'o massă hialină, iar câteodată sunt resorbiți. O parte din celulă rămâne normală. Prin subțierea celulelor, ca și prin micșorarea numărului și întinderei lor, se desvoltă o stare atrofică a epidermului, la care stratul cornos nu ia parte, rămânând neschimbat. Dacă leziunea e prea gravă, celulele se necrozează, formând *ulcerul de radium.* Insă și celor mai grave lezări, se opune uneori o regenerare, care pleacă, probabil, din celulele bazale, neatinse de raze. Celulele înlocuitoare au la început forme atipice, treptat însă își revin la forma și aranjamentul lor normal. Dacă însă starea

de atrofie a epidermului rămâne neschimbată, stratum germinatirum poate să prolifereze şi să ducă la îngroşarea epidermului. Celulele fără nucleu, din straturile pielei, nu sunt aproape de loc lezate.

b) *Chorion.* Aproape tot aşa de mari leziuni, se văd şi în endoteliul capilarelor şi celulele conjunctive. Nucleii se umflă şi pot dispărea. Rost a observat la celulele conjunctive fixe şi leziuni ale protoplasmei, care arată o structură spumoasă. Acelaşi autor nu a putut vedea vre-o regenerare. In foliculii piloşi, glandele sebacee, unghii şi glandele sudoripare, leziunile se văd mai cu seamă în nucleii epiteliilor ce servesc la desvoltarea acestor organe. Astfel se explică căderea perilor, îmbolnăvirea şi căderea unghiilor, precum şi astuparea orificiilor glandulare.

c) *Reacţiunea inflamatorie a pielei.* Modificările mai sus pomenite, sunt întovărăşite de fenomene inflamatorii (Radiumdermatita), cari constau în: infiltraţie perivasculară, edem şi pigmentare. După Rost infiltraţia perivasculară, constă mai cu seamă din celule conjunctive fixe ale adventicei mărite, puţine limfocite şi leucocite izolate. Această stare se observă la tumorile supuse razelor. Edemul şi inflamaţia se traduce prin flictenele şi pustulele epidermice deja menţionate, mărirea foliculilor, căderea epiteliilor. După câtva timp aceste procese inflamatorii dispar, rămânând numai pigmentaţiunea, care există, după Grassnik, şi în ţesuturile embrionare, supuse acţiunii razelor. Pigmentul este aşezat în epiderm, în şi între celulele bazale, în stratul papilar, în celulele ţesutului conjunctiv, în melanoblaste şi chromatofore.

Epiteliile mucoaselor sufăr aceleaşi schimbări ca şi epiteliul pielei.

II. Ţesuturi glandulare. — (Ficat, pancreas, timus, ganglioni limfatici, rinichi, prostată, organele de reproducere). Asupra ţesuturilor epiteliale, razele au aceiaşi acţiune ca şi asupra epitheliului cutanat. Nucleii se umflă, se sbârcesc şi se descompun, celulele se distrug. Ţesuturile conjunctivite arată aceleaşi procese imflamatorii deja deschise. După câtva timp începe regenerarea, sau când

leziunile sunt prea grave, golurile se umplu prin țesut granulos.

Dintre toate organele glandulare, testiculele și ovarele sufer cel mai mult, receptivitatea lor pentru raze, fiind de cinci ori mai mare, decât a pielei. După London, Goldberg și alții, testiculele — după o iradiere intensă — marchează o atrofie. Epiteliul canalelor seminifere e complect degenerat, sperma dispare. La o iradiere ceva mai moderată, spermatogoniile sunt cele mai receptive, sperma mai puțin, iar celulele interstițiale relativ nereceptive. Poate să existe regenerare.

Aceleași lucruri se observă la ovare. La o intensă iradiere, foliculii lui Graaf degenerează complect. Menstruele se opresc și o sterilitate durabilă rezultă. La o iradiere mai puțin intensă, cele mai mari leziuni le găsim în celulele granuloase și în ovule. Mai puțini receptivi sunt foliculii mici, neajunși la maturitate, celulele interstițiale și epiteliul germinativ. Corpii galbeni nu sunt aproape de loc modificați. Și aici poate urma regenerarea.

III. Mușchii sunt puțin receptivi. După iradierea intensă, însă se observă dispariția nucleilor, a striațiunilor transversale și a câtorva celule musculare.

IV. Dintre **țesuturile conjunctive,** nucleii celulelor fixe sunt foarte receptivi, pe când țesutul colagen și elastic nu. Reacționează printr'o proliferare foarte abundentă, care se observă și la iradierea tumorilor, ceea-ce ar constitui, unul din factorii de vindecare, a acestora prin raze.

V. Țesutul osos nu este radiosensibil, însă cartilagiile și periostul sunt receptive. Cu o doză iritativă, Thies a găsit o diviziune celulară puternică și o îngroșare a întregului cartilaj. Acest lucru poate să fi fost provocat secundar, prin distrugerea vaselor sanguine.

VI. Sistemul nervos. La șoareci, Obersteiner a găsit hiperemie și hemoragii în meninge, creer și măduvă, precum și procese inflamatorii. In ganglioni, canaliculele endocelulare erau dilatate, ganglionii spinali arătau o infiltrație grăsoasă. Fibrele nervoase nu arată nici-o schimbare. Schonkowski a încercat excitabilitatea scoarței cerebrale după iradiere și a observat mai întâiu o mărire,

apoi o scădere a acesteia, până sub normal. Asupra durerii, este lucru dovedit că razele au o influență sigură, atenuând-o.

* * *

Există vre-o deosebire în modul de acțiune, al celor trei feluri de raze? Calitățile lor diferite ne fac să zicem că da. Din cercetările contradictorii ale diverșilor autori, reiese că nu se poate distinge acțiuni diferite după felul de raze întrebuințat, dar se observă o diversitate de efecte, după doza de raze utilizată.

Principalul obiect de acțiune al razelor, este nucleul, iar protoplasma nu este decât puțin lezată. Partea reproducătoare este așa dar țintită, și foarte puțin sau de loc, organul de nutriție. Același lucru se observă și cu dozele mici și cu cele mari. Cu cele d'intâiu organul de reproducere (nucleul) este stimulat și astfel se produce, cu doza iritativă, înmulțirea globulelor albe și roșii, mărirea schimburilor gazoase, accelerarea desvoltării celulelor vii și diviziunii nucleilor. Cu dozele mari, mai cu seamă la o grupă de celule foarte receptive cum sunt: limfocitele, celulele medulare osoase și celulele limfosarcomului, rezultă o distrugere a nucleului, în totalitatea structurii sale, și consecutiv o mortificare a întregei celule.

In amândouă cazurile însă, punctul de atracție pentru raze, e același, nucleul.

IV.

Acțiunea terapeutică a razelor asupra tumorilor

I. Tumori benigne

1. **Metropatii și fibromyome.** Primele încercări de actinoterapie în fibromiomele uterine fură făcute în Franța, de către Oudin și Verchére (1906—1907), cari fură continuate în Germania de Friedländer, Krönig, Gauss, Bumm, Döderlein, Pinkuss și alții.

Primele efecte ale razelor, asupra acestui fel de tumori, sunt împuținarea și chiar suprimarea metroragiilor. In general se tratează cu radium, uterul preclicmacteric metropatic. Totuși se întrebuințează și în metroragiile vârstei tinere de origină inflamatorie, gonoreică sau tuberculoasă. Menstruația este influențată, ajungând chiar până la amenoree; din cauza lezării ovarelor, putem avea sterilitate, care nu e de dorit, la persoanele tinere.

Când miomul este cauza emoragiei, sub influența actinoterapiei, perderile de sânge încetează, tumora se micșorează sau chiar dispare (Bêclére). Mioamele submucoase sunt foarte puțin influențate de raze; și aici hemoragiile se opresc, însă pentru puțin timp, pentruca să revină la vechea abondență.

Krönig și alți autori, au propus ca la femeile ce nu sunt departe de menopausă, și cari prin operație dau o mortalitate 3—5%, să se trateze fibromele numai prin actinoterapie. El formulează astfel propunerea sa: când se poate face enuclearea fibromelor, recurgem la trata-

mentul sângerând; când am fi nevoiți să extirpăm totalitatea uterului, întrebuințăm razele. Urmând acest precept, Krönig și elevii săi, ajung la procentul de vindecare 100%.

Acțiunea terapeutică a razelor asupra miomelor uterine, se sprijină pe deoparte pe modificarea mucoasei uterine, sângerânde, bolnave, pe de altă parte pe lezarea ovarelor. Probabil însă că și celulele fibromatoase sunt lezate.

2. **Angiome.** Rezultatele obținute în tratamentul acestor tumori prin raze, sunt foarte bune, din cauza marei receptivități a endoteliilor vasculare. Prezintă avantagii asupra intervențiunei chirurgicale, prin faptul că este un metod comod pentru pacienți, lipsit de dureri, și cu rezultate mai estetice. Actinoterapia s'a întrebuințat și în hemoroizi (un caz cu bune rezultate al lui von Noorden).

3. **Epitelioma cutanat.** Acest soiu de tumori este foarte ușor de tratat prin raze, cu rezultate frumoase. Statisticele lui Wickham și Degrais arată peste o mie de cazuri tratate în acest mod. Celulele epiteliale bolnave se distrug și în locul lor epiteliul sănătos proliferează, regenerând pielea. In unele cazuri, golurile sunt umplute de țesut cicatricial. Sunt și recidive, cari sunt însă ușor vindecabile. Aceleași rezultate s'au obținut și în epitelioma mucoaselor. Rele sunt formele infiltrante, cari sunt rău influențate, recidivează sau rezistă tratamentului.

II. Neoplasme maligne

1. **Schimbări macroscopice.** In primele zile, după întrebuințarea razelor, se observă în starea generală a pacienților turburări cari sunt socotite ca o reacțiune: disforie, somnolență pronunțată, greață, uneori vărsături, asthenie, de cele mai multe ori febră. La pacienții cachectici, aceste fenomene le pun chiar viața în primejdie. Această reacțiune e produsă pe deoparte de intoxicarea datorită resorbției produselor de distrugere, pe de altă parte de lezarea organelor hematopoietice. Reacțiunea se produce în mod diferit, la diverșii pacienți, iar după câtva timp dispare.

Local se observă următoarele fenomene: puțin timp după iradiere survine o iritare inflamatorie a tumorei; la cele ulcerate secreția sporește, emoragiile devin mai abundente și durerile pot crește. Insă după puține zile aceste manifestări dau îndărăt, secrețiunea se micșorează, hemoragiile se opresc, mirosul insuportabil dispare, durerile încetează. In curând și tumora se micșorează, ulcerațiile se epidermizează și după trei, patru săptămâni, se pare că procesul s'a terminat. După dispariția acestor fenomene, starea generală începe să se îmbunătățească, anemia se micșorează puterea corpului crește.

2. **Modificări microscopice.** Printre principalele fenomene, trebue să punem degenerarea și distrugerea nucleilor celulelor carcinomatoase. După cercetările lui Grosnick asupra țesutului embrionar, nucleii cari se găsesc în mitoză, sunt distruși numai decât, în general însă leziunile se văd, după un timp de latență de mai multe zile. Se văd toate formele de degenerescență nucleară pierderea colorabilității, umflarea și vacuolizarea, deformarea și descompunerea nucleului. Aceste leziuni nucleare atrag moartea celulelor. Numărul lor se împuținează până ce dispar complect. Importante sunt și procesele de vindecare. Indată după ce nucleul și celula canceroasă a fost atinsă, apare o puternică proliferare de țesut conjunctiv. Se vede cum tumora este pătrunsă din toate părțile de acest țesut conjunctiv tânăr, care rupe legăturile celulare ale parenchimului, înconjură insule de celule pe cari le strâng, le turtesc și le distrug. De multe ori se formează celule gigante cu mai mulți nuclei, numite de către Klein și Dürck, celule gigante conglutinate, a căror putere vitală și de creștere este redusă. Astfel se susține o înaintare agresivă a țesutului conjunctiv asupra celulelor carcinomatoase, stricându-le condițiunile de trai, sau chiar nimicindu-le. Intr'un stadiu mai tardiv, țesutul conjunctiv ajunge la maturitate, numărul celulelor se micșorează, fibrele lor se contopesc și se sclerozează. Cauza neoformațiunei conjunctive poate fi acțiunea razelor. Trebue să observăm, care pentru tumoră produce moartea celulelor, este o doză iritativă pentru țesutul conjunctiv. Această

observație, contrazice cercetările lui Rost, care în studiile sale asupra pielei, a găsit că celulele conjunctive sunt foarte receptive. Neoformațiunea conjunctivă, înțeleasă ca o reacțiune, servind la umplerea golurilor rezultate, nu poate fi admisă, deoarece ea începe de vreme și în stadiile ulterioare, arată semne de acțiunea razelor asupra ei. Posibil ca amândouă cauzele supozate să joace un rol, care va fi luminat prin cercetări ulterioare.

La această proliferare conjunctivă, se asociază lezarea și distrugerea capilarelor sanguine, a căror sensibilitate pentru Radium, e cunoscută. Astfel se explică hemoragiile ce survin curând după iradiere. Este vădit că oprirea circulației sanguine, aduce o însemnată daună celulelor carcinomatoase. In stadiile tardive, se vede o bogată înmugurire și neoformațiune vasculară, care întovărășește proliferarea țesutului conjunctiv.

Printre celulele parenchimului și țesutului conjunctiv se vede într'un anumit stadiu, pe lângă celulele hematogene, leucocite, limfocite și așa numitele leucocitoide. Mai cu seamă leucocitele polinucleare par după Klein și Dürck că joacă un rol însemnat în transportarea sfărâmăturilor celulare. Se vede, cum aceste celule, jucând un rol de fagocite, năvălesc pe resturile protoplasmatice ale celulelor epiteliale, pentru a le ingera. Câteodată, se găsesc celule epiteliale izolate, acoperite cu aceste citofage, ca niște paraziți, cari se silesc să provoace micșorarea și distrugerea celulelor (Klein și Dürck). Această citofagie trebuește înțeleasă ca un proces secundar, deșteptat de moartea celulelor lezate prin raze. Dacă toate celulele carcinomatoase sunt atinse de distrugere, țesutul conjunctiv umple toate golurile, treptat ajunge la maturație, devine sărac în celule, și mai sclerotic decât țesutul conjunctiv care umple dintr'alte motive, golurile țesuturilor.

Din nenorocire, această stare ideală nu există decât în anumite cazuri. De obiceiu procesul nu poate decât să reducă celulele canceroase, la tăcere, fără a le nimici. Atunci, se vede, cam după vre-o trei săptămâni și mai târziu, cum celulele canceroase proliferează din nou și cum țesutul de umplutură este redus la starea de dinaintea iradierii.

V

Transformările maligne spontane ale fibro-mioamelor uterine

In această privință, patru modalități trebuesc avute în vedere:

I. *Degenerescența sarcomatoasă.* Transformarea sarcomatoasă a fibro-mioamelor uterine este relativ rară, nedepășind în mijlociu proporția de 2 la sută (Piquand).

Printre condițiunile etiologice, una este mai importantă: vârsta bolnavelor; este observată aproape întotdeauna între 40 și 60 ani și după menopauză. Fibromele interstițiale sunt cele mai expuse degenerescenței sarcomatoase; vin apoi fibromele sub-mucoase, apoi fibromele sub-peritoneale.

La secțiune aspectul tumorei e variabil după gradul degenerescenței; de obiceiu, transformarea sarcomatoasă e incomplectă; în oarecari puncte, găsim țesut fibro-miomatos de consistență tare; părțile degenerate, cari șed de preferință în centrul tumorei, sunt constituite din porțiuni de un țesut mai moale, de coloratie verzue sau roșietică, adesea scobit de geode chistice.

Histologicește, țesutul sarcomatos poate să fie format de celule rotunde sau fusiforme, poate să cuprindă celule gigante; Seeger a citat un caz de sarcom melanic.

Trei teorii principale au fost emise, pentru a explica histogeneza degenerescenței sarcomatoase a fibro-mioamelor.

a) Țesutul sarcomatos naște din țesutul conjunctiv al miomelor. E ipoteza susținută de Virchow, adoptată de Birsch-Hirschfeld, Hegar, Leopold, Chroback. Demonstrația histologică a fost făcută de Ritter, care a studiat o tumoră operată de Orthmann, apoi de Ricker și de Otto von Franqué, care a raportat patru cazuri de degenerescență sarcomatoasă a fibro-mioamelor, în cari exa menul histologic îl face să conchidă la o multiplicare a celulelor țesutului conjunctiv interstițial.

b) Țesutul sarcomatos provine din proliferarea celulelor pereților vaselor sanguine sau limfatice. Această teorie a fost susținută pentru prima dată de Waldeyer, acceptată de Pfannenstiel, Fehling și Leopold. In Franța, a fost apărată de Pillet și elevul său Costes. In teza lui Costes, se găsesc mai multe examene histologice detaliate și câteva figuri, cari permit a urma diversele etape ale transformării celulelor endoteliale, în celule sarcomatoase.

c) Țesutul sarcoma os provine din transformarea celulelor musculare. Această teorie a fost susținută pentru prima oară de von Kahlden, dar Whitridge Williams demonstră cel dintâiu, realitatea acestei transformări, descriind într'un caz de degenerescență sarcomatoasă, toate formele de tranziție între celulele musculare și cele conjunctive. Examenele histologice ale lui Pick, Paviot și Bérard, Glautenay și Marie, Tédenat și Thèodoroff, au confirmat în întregime această hipoteză: celulele sarcomatoase pot proveni din fibrele musculare netezi.

Rezultă din numeroasele lucrări pe cari le-am indicat că, fiecare dintre cele trei teorii, cari vor să explice degenerescența sarcomatoasă a fibro-miomelor e stabilită și demonstrată prin fapte indiscutabile. Trebue să conchidem că toate trei sunt exacte și că fiecare din ele se aplică la un număr de fapte. Toate țesuturile unui fibro-miom, fibre netezi, celule endoteliale, celule conjunctive, sunt capabile să dea naștere elementelor embrionare dotate de un mare grad de proliferare, a căror prezență imprimă tumorei alura malignă a degenerescenței sarcomatoase.

II. *Leio-miomul malign.* Sunt mioame pure cu evoluție malignă, rapidă, în cari fibrele netezi proliferează

foarte activ, luând tipul mai mult sau mai puțin net, al celulei musculare tinere, al mioblastului embrionar.

Primele cazuri de leio-miom malign fură publicate de Schlagenhauffen în 1902, de Ulesko-Stroganowa în 1903; de atunci câteva rare cazuri observate de această varietate de neoplasm, vecină cu fibro-mioamele sarcomatoase, au fost publicate: sunt acele ale lui Mastny, Charvet și Bérard, Myer, Violet și Alamartine, Bellin și Vaughan.

Leio-miomele maligne pot infiltra, ca și cancerul, țesuturile vecine uterului; în cazul lui Charvet și Bérard, tumora era propagată la vezică și infiltrată la tot pelvisul; ele pot infecta sistemul ganglionar, astfel era în cazul lui Ballin și Vaughan, care se întovărășea de ganglioni iliaci mari cât o alună; în sfârșit, dau loc la metastaze în epiploon și în viscere: în cazul lui Schlagenhaufen, se găsi nuclei metastatici în pulmon și în ficat, cari aveau structura histologică a tumorei primitive.

Din punct de vedere histologic, aceste tumori sunt încă rău definite. Se constată focare de proliferare abundentă de celule fusiforme, atipice, cu nuclei mari, în diviziune indirectă, cari seamănă foarte mult cu celulele sarcomatoase fusiforme: se pare totuși că colorațiuni elective, cum e coloratia prin metoda lui Mallory, au permis să se constate, în câteva cazuri, existența de miofibrile caracteristice, în protoplasma acestor celule atipice.

Pentru unii autori, aceste celule embrionare atipice, ar proveni din transformarea directă a fibrelor netezi din tumoră; în cazul său, Myer a putut urmări diversele stadii de transformare a fibrelor musculare în această formă atipică, cu nucleu mare; pentru alți autori, celulele atipice n'ar fi decât celulele sarcomatoase născute din fibrele netezi, dar aceste celule embrionare ar avea proprietatea să ajungă în starea adultă, formând noui fibre netezi cu multiplicare mai lentă. Aceasta e opiniunea admisă de Paviot și Berard.

III. *Degenerescența epitelială*. Desvoltarea unui epiteliom într'un miom se poate efectua în diverse feluri:

a) *Miomul este invadat de un cancer din vecinătate.* Un fibrom sub-mucos poate fi invadat de un epitelioma al mucoasei uterine; un fibrom sub-seros poate fi invadat de un epitelioma al vreunui organ vecin: ovar, trompă, intestin.

b) *Miomul este sediul nucleilor metastatici, provenind din cancere depărtate.* Bender şi Lardennois au raportat un caz de metastază într'un fibromiom, al unui epitelioma mamar.

c) *Miomul este sediul unui epitelioma primitiv.* Pignaud a putut strânge 19 observaţii de carcinom, desvoltat primitiv într'un fibrom; 12 din aceste cazuri sunt însoţite de un studiu histologic destul de complect; ceeace le face indiscutabile: sunt cazurile lui Cornil şi Boissier, Roger Williams, Boetticher, Babeş, Gener (4 cazuri), Jesset, Leguen şi Merien, Rotchinsky şi Mundt.

In acest caz, cancerul se desvoltă din elementele epiteliale incluse în tumoră. Aceste elemente epiteliale există în multe fibro-miome; sunt nişte cavităţi de aspect glandular, cari au fost interpretaţi de unii autori ca nişte tubi glandulari născuţi din mucoasa uterină, de alţii ca resturi wolffiene sau mülleriene.

IV. *Coexistenţa fibromului şi cancerului.* Alături de rarile cazuri pe cari le-am studiat, în cari un epitelioma se desvoltă într'un fibro-miom, sunt altele mai numeroase de coexistenţa fibromului şi epiteliomului: acesta din urmă începe în mucoasa uterină; e probabil că leziunile iritative ale endometriului determinate de prezenţa fibromiomului, joacă un rol în geneza cancerului (Forque).

Cancerul corpului complică fibromul în 4 la 100 din cazuri după Bouilly, în 1.50 la 100 după Piquand, care a adunat 2616 observaţiuni de fibrome, pentru a preciza acest punct. Cancerul colului ar fi mai frequent, s'ar observa cam în 3 din 100 de cazuri.

VI.

Degenerescenta malignă a fibromiomelor consecutiv actinoterapiei

I. Constatări făcute de autori. Din cele expuse în primele pagini ale acestei lucrări, s'a putut vedea ce proprietăți importante au razele, și câte speranțe au putut ele să nască, din punct de vedere terapeutic. Intrebuințarea lor în cele mai variate afecțiuni, e o dovadă de încrederea ce mulți oameni de știință o au în ele.

Dar numai foloase aduc? Nu sunt câteodată dăunătoare, punând chiar viața pacientului care se supune lor în pericol? Vom căuta să elucidăm acest lucru, în ce privește tratamentul fibro-mioamelor uterine.

In sedința societății de chirurgie din Paris, ținută la 10 Decembrie 1919, Délbet raportează trei observațiuni ale lui Mornard. Este vorba de trei femei, în vârstă respectiv de 47, 51 și 54 de ani, suferinde de fibrom uterin, cari fură iradiate pentru acest motiv. S'a observat după iradiație supresiunea momentană a metroragiilor și chiar a regulelor; în nici-unul din aceste cazuri, volumul fibromului nu se modifică. Curând însă metroragiile reapar din nou abundente, întovărășite de scurgeri fetide, la tactul vaginal sensația de masse burgeonanțe, cu invadarea parametriului. Intr'unul din aceste cazuri, infiltrația ligamentelor largi, a cloisonei recto-vaginale, perforația vesicei s'au făcut în șaptezeci și două ore. In toate trei cazurile, a fost vorba de cancer intra-cavitar, două bolnave au sucombat,

a treia a putut fi operată cu succes. Fiind dată raritatea cancerului corpului uterin, Delbet crede că e mai mult de cât o coincidență. In niciunul din cazurile de mai sus, nu s'a făcut examenul histologic al pieselor. Toate cele trei cazuri, au fost observate, într'un spațiu de optsprezece luni.

J. L. Faure, a avut și el un caz de transformare neoplasică, cu mers ultra-rapid, consecutiv actinoterapiei; crede însă în preexistența cancerului.

Halban, a observat trei cazuri asemănătoare, dintre cari unul a fost raportat la Congresul de ginecologie și obstetrică din Viena, în ședința ținută la 22 Martie 1921. Este vorba de un myom uterin care fusese tratat prin raze cu cinci ani mai înainte. Ivindu-se din nou hemoragii și hipertrofia tumorei, fu operat de comunicator, care la deschiderea abdomenului, diagnosticează un adeno-carcinom al corpului uterin.

La cazurile mai sus citate, trebue să adăogăm un caz observat în clinica d-lui Profesor C. Daniel, în toamna anului 1922. Este vorba de o femeie, în etate de 35 ani, care în luna Maiu 1922 prezintând scurgeri abundente și dureri la hipogastru și ambele fosse iliace, consultă un medic, care diagnosticând un fibrom uterin, o supune la șease ședințe de radioterapie. In urma acestui tratament, scurgerile și durerile dispar. In ziua de 28 Septemprie 1922, îi vine menstruația, foarte abundentă transformându-se într'o metroragie continuă. Intrată în clinica gynecologică din Spitalul Filantropia, la examenul genital, se găsește fundurile de sac vaginale fixate, uterul retrodeviat, fundul său ocupând Douglasul, însoțit de tumori, neregulate, dure, voluminoase, înglobate la uterul, foarte puțin mobil. Alte masse dure, ce par izolate de uter, ocupă fossele iliace; o altă masă, la fel izolată de uter, se găsește în regiunea ombilicală.

In ziua de 6 Noembrie 1922, i se face laparotomia exploratice, la care se constată că epiploonul este aderent la uter. Uterul este infiltrat de nodozități neoplazice vegetante, cari se întind și în epiploon și cari dominează, mai ales pe fundul său. Fosa iliacă dreaptă este liberă.

In țesutul peritoneal se observă un bloc îndurat da-

torit tumefacțiunei ganglionare. Se excizează o porțiune din tumora epiploică, pentru examenul histologic, care practicat de d-l dr. Aurel Babeș arată că e vorba de un carcinom solid simplu metastatic al marelui epiploon, cu punct de plecare probabil, un cancer primitiv al uterului.

II. Rolul razelor în malignizare. Influența lor nocivă în fibrome și cancere. Din cele relatate mai sus, se vede că tratamentul prin raze poate fi periculos, prin faptul că în urma lui se văd transformări în tumori maligne (cancer, sarcom) a unor fibrome, cari nu puneau viața pacientelor în primejdie imediată.

Mecanismul prin care razele ar îndeplini această transformare este încă necunoscut. Ipoteza cea mai mult admisă, este că doza de sterilizare a ovarelor (ovarial dosis) întrebuințată în tratamentul fibromelor este prea mică pentru a distruge celulele fibromatoase, ba încă ar incita o proliferare exagerată a celulelor conjunctive, embrionare incluse eventual în fibrome, mărindu-le vitalitatea (Delbet).

Această ipoteză este conformă cu cele ce arătam vorbind de proprietățile generale ale razelor, când am văzut că razele în doză mică, măresc puterea de viață și reproducere a celulelor, și numai în doze mari le distruge.

Această ipoteză e cu atât mai plauzibilă, cu cât vechea teorie iritativă în patogenia cancerului, susținută altă dată de Virchow, și care căzuse în desuetudine, capătă o nouă valoare grație cercetărilor recente. Se cunoaște cancerul produs experimental prin spiropter (Fibiger), prin gudron (Yamegawa și Ichikawa) prin larvele de nematozi la broască (Kopsch). In The Japan Medical World, din 15 Noembre 1922 X. Kazama arată rezultatele la cari a ajuns el în producerea artificială a tumorilor. Kazama a realizat numeroase experiențe cari confirmă influența mare a iritației. A iritat cronic suprafața mucoasclor (stomac, vesică, vesicula biliară) cu ajutorul agenților mecanici (inserție de pietre, puncte de sutură producând o proeminență a mucoasei în lumina organului), chimici (injecțiuni de «pityrol», gudron sau lanolină) sau mecanico-chimici (inserția de bule de parafină impregnate cu pityrol) și ulterior a observat apariția de polipi sau vegetațiuni

papilomatoase ori adenomatoase, suferind câteodată degenerescența canceroasă, întovărășindu-se chiar de producerea de metastaze. In particular, Kazama a putut obține de 18 ori un cancer cu tip adenomatos al vesiculei biliare la cobai; de 11 ori existau în acelaș timp metastase de 5 ori în ficat, de 5 ori în peretele toracic, odată în peretele intestinului sau al abdomenului.

Injecția de lanolină sau pityrol în vesică și în vesicula biliară determină la cobai și iepure formarea de calculi, a căror acțiune iritativă poate ajunge la producerea de neoplasii maligne, fapt care se regăsește în clinica umană.

Unele viscere par mai apte decât altele la aceiași specie zoologică să prezinte neoformațiuni sub influența iritațiunei. In plus, există variațiuni individuale la aceiași specie și diferențe mai accentuate între specii zoologice diferite. Astfel, vesica iepurelui este mai susceptibilă la iritație decât cea a cobaiului; invers, vesicula biliară a cobaiului e mai susceptibilă decât vesica iepurelui. Modificările mucoaselor se observă excepțional la câine, găină, porumbiel.

După cum se vede tratamentul prin raze al fibromului este un tratament infidel, putând cauza complicațiuni grave pe lângă că e un tratament orb, a ciel fermé, antichirurgical. Unii autori merg până la a-l respinge cu totul (Delbet, Routier, Soulignox). Alții, din contra (Béclére, J. L. Faure, Hartmann, etc.), îl susțin ca un tratament ușor, comod pentru paciente și dând rezultate bune. Nu cred că actinoterapia a putut cauza degenerarea malignă a cazurilor publicate, ci cred în preexistența (coexistența) canceruluiui cu fibromul.

Li se poate răspunde, că admițând ipoteza lor, totuși razele au contribuit prin doza lor slabă, la desvoltarea rapidă a cancerului și apoi mai cu seamă coexistența cancerului cu fibromul ar fi necesitat o intervenție chirurgicală cât mai radicală, fără să mai punem la socoteală timpul perdut de bolnavă, cu tratamentul prin raze, factor care joacă un rol așa de mare în intervențiile pentru cancer.

Dealtfel, încrederea cea mare în valoarea terapeutică a razelor, pare a slăbi, chiar la cei mai fervenți susțină-

tori ai lor. Astfel, în ce privește pe Profesorul J. L. Faure, D-l Dr. Crăiniceanu ne comunică, că la una din lecțiunile sale, vorbind despre actinoterapia în tratamentul cancerului, ajunge la următoarele concluziuni: Radiul înainte de histerectomie dă rezultate dubioase; Radiul întrebuințat după histerectomie, a făcut să recidiveze 50 % din cazurile tratate astfel, pe când din cele netratate cu radium, au recidivat numai 10 %. I se pare că acest rezultat paradoxal se datorește *influenței de excitație* pe care o are radiul, asupra celulelor canceroase situate mai departe, în ligamentul larg, (excitația la distanță). Azi a părăsit metoda.

Recent, Profesorul I. B. Kouwer, din Bruxelles, publică în Gynecologie et obstetrique, No. 6 din 1922, un articol întitulat: Radioterapie sau tratament chirurgical în fibromiomele uterine? Bazându-se pe 493 de cazuri operate de dânsul, aduce actinoterapiei următoarele obiecțiuni:

1. Actinoterapia produce castrarea bolnavei și o privează de o secreție internă al cărui rol e mare, deși puțin cunoscut.

2. Se sacrifică și uterul împreună cu ovarele, căci nu se poate ști dacă o operație conservatoare n'ar putea păstra acest organ intact.

3. Se supune la o terapie serioasă, stări patologice cari nu sunt decât foarte aproximativ cunoscute în majoritatea cazurilor.

Autorul ajunge la concluziunile următoare:

1. Numai o minoritate din bolnavele atinse de fibrom uterin, au nevoe de un tratament serios.

2. Radioterapia sacrifică aproape totdeauna și uterul și ovarele: castrație de neiertat. Tratamentul chirurgical păstrează ovarele sănătoase aproape totdeauna, iar uterul în 20 la 100 de cazuri.

3. Radioterapia nu cunoaște particularitățile importante ale stării patologice, nu ține cont de imperfecțiile de diagnostic; tratamentul complectează la timp lacunele. Și arată autorul, că din cele 493 de cazuri operate, 473 au prezentat asemenea «lacune» de diagnostic.

4. Pericolul de moarte, legat de operație, și stările morbide cari pot să-i urmeze, sunt de mai mică valoare,

decât lezările cauzate de radioterapie, atât prin lipsa de diagnostic precis, cât şi prin influenţa proprie a razelor.

Iar Rouffard (Bruxelles) în şedinţa societăţei belgiene de gynecologie şi obstetrică, ţinută la 3 Iunie 1922, vorbind despre aplicaţiile radiumului în cancerul uterin, fibrom şi metrită, încheie cu cuvintele: întrebuinţarea radiului nu trebue să fie decât o rară excepţie.

III. Contra-indicaţiunile şi aplicarea razelor în fibroame. — Fără a fi cu totul împotriva actinoterapiei întrebuinţată în tratamentul fibromului, credem că nu este deloc ştiinţific şi uman în acelaş timp, să o întrenuinţăm *urbi et orbi,* în toate cazurile, sub pretextul de a scuti pe bolnave de o intervenţie chirurgicală.

Din contră, ori decâte ori vom putea (nu vor exista contra-indicaţiuni) vom recurge la tratamentul sângerând, lăsând pe seama radioterapiei cazurile de bolnave, ce nu pot suporta o intervenţie, precum: vârstă înaintată, obesitate, stare generală rea, anemie extremă, alteraţiuni ale cordului, aortei, pulmonilor, ficatului sau rinichilor, flebite vechi sau recente, etc. Şi în aceste cazuri, credem că este bine, pentru a se evita transformările maligne, să se utilizeze metoda germană de radioterapie care se rezumă în: doze mari, şedinţe puţine.

Vor fi mai cu seamă ferite de actinoterapie, următoarele cazuri:

1. Femei tinere (sub 35 ani), din cauza menopauzei premature şi indezirabile, ce survine după iradiere;
2. Fibrome voluminoase, cu tendinţe la inclavare, determinând fenomene de compresie, razele neacţionând decât rar şi foarte puţin asupra volumului tumorei;
3. Tumori multiple;
4. Tumori dure;
5. Fibrome cu hemoragii continue, aproape zilnice, cari dau o mare probabilitate de transformare malignă, şi în toate cazurile când avem o asemenea bănuială.
6. Fibromele cu evoluţiune rapidă, febrilă.
7. Fibromele necrobiozate.
8. Fibromele asociate cu sarcina, unde sunt o cauză de distocie;

9. Fibromele complicate cu maladii ale anexelor;

10. Fibromele ramolite, sfacelate și infectate.

11. Fibromele pediculate, subseroase cari nu cer decât o simplă miomectomie.

12. Fibromele combinate cu afecțiuni cari au nevoe de intervenție.

Sterilitatea datorită mioamelor, nu poate fi vindecată decât prin intervenție.

Intr'un cuvânt, radioterapia în materie de fibrome nu trebuie să trăiască, decât din contraindicațiile tratamentului sângerând.

Lucrând astfel, ne vom comporta ca adevărați chirurgi, căutând să ne dăm seama totdeauna de ceeace facem, și vom pune la adăpost de complicațiuni neplăcute, pe cei ce își încredințează viața lor, în mâinile noastre.

OBSERVAŢIUNE

Fibrom uterin asociat cu cancer şi tratat cu raze X. Laparotomie exploratrice [1]), Clinica ginecologică din Bucureşti, 1922, Obs. No. 202).

Femeia M. O. în etate de 35 ani, intră în serviciul ginecologic al d-lui Profesor Daniel, din spitalul Filantropia, în ziua de 20 Octombrie 1922, pentru dureri abdominale, lombare şi hemoragii uterine.

Antecedente hereditare şi colaterale. Tatăl mort de tuberculoză pulmonară la vârsta de 39 ani. Mama şi ceilalţi fraţi sănătoşi.

Antecedente personale. In copilărie a avut tuse convulsivă, scarlatină, febră tifoidă. Prima menstruaţiune a avut-o la 14 ani. De atunci a urmat regulat din trei în trei săptămâni, nu prea abundentă, însoţită de dureri; ţinea 6—7 zile. S'a căsătorit la 20 de ani. In primul an al căsătoriei, a avut un avort în 4 luni şi jumătate, neprovocat. In urma acestui avort a rămas cu o scurgere albă. In Mai 1920 consultă un medic pentru o scurgere alb-gălbue abundentă. In urma spălăturilor, scurgerea a diminuat. Scurgerea era însoţită de dureri în hipogastru şi în fosele iliace. In Mai 1922 durerile şi scurgerea devenind din nou abundente a venit în Bucureşti, unde consultând un medic, i s'a spus că are fibrom uterin şi i s'a făcut şease şedinţe de radioterapie. In urma acestui tratament leucoreea şi durerile au diminuat. In ziua de 28 Septembrie i-a venit menstruaţia, care de data aceasta a fost foarte abundentă; cum se mişca puţin, pierdea sânge mult şi chiaguri. Durerile în hipogastru, în fosele iliace şi lombe, deveniseră foarte acute. In urma irigaţiilor şi injecţiilor cu ergotină, hemoragia s'a oprit după şease zile. La opt zile după aceasta a reînceput cu aceiaşi abundenţă. De atunci timp de 11 zile, până la venirea în spital, femeia pierde incontinuu sânge.

Starea prezentă. Nimic anormal la pulmoni, cord, splină, ficat, tub digestiv.

1) Această observaţiune a făcut obiectul unei publicaţiuni anterioare: C. Daniel şi A. Babeş, Studiu anatomo-patologic asupra unui caz de fibrom uterin asociat cu cancer şi tratat cu raze X (Ginecologie şi Obstetrică, No. 3—4, T. II, 1923, Bucureşti.

Examenul ginecologic. Vulva normală. In vagin se constată o scurgere abundentă de sânge negricios. Fundurile de sac vaginale fixate. Cel anterior redus, cel posterior larg, în care prolabează neregulate tumori pelviene. Colul aruncat înainte şi fixat, cu orificiul mic, în care se remarcă o vegetaţie mică, rozată. Fundul uterin nu se găseşte înainte, ocupă probabil Douglasul, însoţit de tumori neregulate, dure, voluminoase, înglobate la uter, solidare în mobilitatea redusă a uterului, transmisă la col.

Alte masse dure, voluminoase, ce par izolate de uter (nu se mobilizează cu uterul) ocupă ambele fose iliace, mai voluminoase în dreapta; o altă massă în regiunea ombilicală, probabil epiploică, de asemenea izolată. Examenul relativ puţin dureros.

Limita tumorei uterine se găseşte la un deget sub ombilic, făcând o curbă cu concavitatea în jos. La tuşeul rectal, se simte o tumoră mare cât o mandarină, prin peretele anterior al rectului.

Reacţiunea Wassermann în sânge, intens pozitivă.

In ziua de 6 Noembrie 1922, i se face de către d-l Profesor C. Daniel, secondat de d-l Dr. Moisescu, o laparotomie exploratrice.

La deschiderea abdomenului se constată epiploonul aderent de uter; uterul infiltrat de nodozităţi neoplazice, vegetante, cari se întind şi în epiploon şi care dominează mai ales pe fundul său. Fosa iliacă dreaptă este liberă. In ţesutul peritoneal, se constată un bloc indurat, datorit tumefacţiunii ganglionare.

Se excizează o porţiune din tumora epiploică, pentru examenul histologic, şi se închide abdomenul.

Rezultatul examenului anatomo-patologic al piesei excizate, făcut de d-l Dr. Aurel Babeş, este următorul:

Examenul macroscopic. Piesa de mărimea unei alune, neregulată, are o colorăţiune gălbue, cu excepţiunea unor noduli ce proemină puţin la suprafaţă şi au o coloraţie albicioasă. La secţiune piesa este formată aproape în întregime dintr'o massă albicioasă consistentă şi care lasă să se radă, un suc alb, lăptos.

Examenul microscopic. Piesa prezintă la periferie, un strat subţire, format din ţesut conjunctiv cu vasele foarte dilatate şi infiltrate cu celule mononucleare, în bună parte plasmatice, şi pe alocurea şi cu globule roşii extravazate. Restul piesei e format dintr'o stromă conjunctivă, cu ochiuri foarte mari, neregulate, şi în care se găsesc masse mari epiteliale, sub formă de insule, cordoane şi reţele. Massele epiteliale sunt constituite din celule fuzionate între ele şi între cari limitele, în cea mai mare parte nu se mai văd; cu nuclei de formă neregulată, rotunzi sau ovali şi de mărimi foarte variate; unii chiar giganţi. Cea mai mare parte din nuclei sunt slab coloraţi, chiar vacuolari şi cu unul sau mai mulţi nucleoli, deasemenea mai mult vacuolari.

Elementele tumorei sunt într'o proliferaţiune foarte vie, mani-

festată prin numărul foarte mare de kariokineze, în bună parte atipice.

Diagnosticul, Avem deci aface cu un carcinom solid simplu metastatic al marelui epiploon, care nu e exclus a avea ca punct de plecare, un cancer primitiv al uterului.

In ziua de 26 Noembrie 1922, pacienta ese din spital nevindecată. Tumora a progresat mult, bombând în vagin, care este în parte obstruat. Starea generală bună, în disproporție cu starea locală şi natura lesiunilor.

Informațiuni ulterioare. Bolnava a suferit de dureri şi mai ales de mari scurgeri de sânge. A sucombat la 1 Martie 1923.

CONCLUZIUNI

1. Fibromele, ca și alte tumori benigne, precum și țesuturile normale, sunt expuse malignizării în mod spontan, printr'un proces care scapă cunoștințelor actuale, asupra patogeniei tumorilor maligne.

2. Printre cauzele (mecanice, chimice, fizice, etc.), capabile să provoace malignizarea țesuturilor, au fost invocate și razele X, cari se știe că în doze mici determină asupra celulelor a acțiune proliferantă, și numai în doze mari, o acțiune necrozantă.

3. Intr'un caz diagnosticat clinicește fibrom și tratat prin raze X, la operația practicată în clinica gynecologică, s'a găsit degenerescența carcinomatoasă.

4. Fără a pretinde că razele X au determinat malignizarea fibromului în cazul nostru — întrucât celulele maligne ar fi putut coexista cu fibromul — putem totuși conchide din studiul acestei observațiuni, că razele X au fost insuficiente pentru a distruge țesutul canceros, ci din contră au agravat leziunile.

5. Observațiunea noastră este un document în plus, de adăogat la seria acelora, ce s'au adus contra întrebuințării radioterapiei sistematice în fibrome.

Tratamentul de fond al fibroamelor uterine este chirurgia, care singură permite vindecarea radicală și înlătură lacunele și erorile de diagnostic.

Tratamentul prin raze X al fibroamelor uterine, trebue să trăiască numai din contraindicațiunile chirurgiei.

Văzut și bună de imprimat.

Președintele tezei,
Prof. Dr. C. DANIEL

Decanul Facultății,
Prof. Dr. TOMA IONESCU

Afară de obiectul tezei, juriul are dreptul a interoga pe candidat orice chestiune medicală.

BIBLIOGRAFIE

M-me Curie. La radioactivité.

Rutherford E. Die Radioaktivität.

„ Radioaktive Umwadlung.

London. Action physiologique de la radioactivité très faible. Arc. d'électr. méd. 1906, No. 183, p. 94.

Bouchard, Curie et Balthazard. Action physiologique de l'émanation du radium. C. r. de l'acad. des sciences, 1904. Vol. 138, p. 1916, Vol. 142 p. 819.

Aubertin et Delammosse. Wirkung des Radiums auf das Blut. Deutsche med. Wochenschr. 1908, No. 47; Zentralbl. für inn. Med. 1908, No. 42.

Heinecke. Fur Kentniss der Wirkung des Radiumstrahlen auf tierische Gewebe. Münch med. Wochenschr. 1904, No. 31.

Arneth. Die Thorium X Wirkung auf das Blutzellen. Deutsche med. Wochenschr. 1913, No. 16 şi 17.

Gudzent F. şi **M. Levy**. Vergleichende histologische Untersuchungen über die Wirkungen von α, β, und γ Strahlen. Strahlentherapie, Bd. VIII, H. 1.

Dominici, Paris. Die Rezeptivität der normalen und patologischen Gewebe für die Radiumstrahlung. Strahlentherapie, Bd. III, H. 2.

Brill O. und **Zehner L**. Ueber die Virkung von Injektionen löslicher Radiumsalze auf das Blutbild.

Aubertin et **Beaujard**. Zentralbl. für inn. Med. No. 42.

Silva Mello. A. de Brasilien. Über die Wirkung der Strahlenden Energie auf das Blut und die blutbildende Organe. Strahlentherapie Bd. VI.

Domarus A. v. Weitere Beiträge fur biologischen Wirkung des Thorium — X. Strahlentherapie Bd. IV, H. 2.

Rost G. A. Experimentelle Untersuchung über die biologische Wirkung von Röntgenstrahlen verschiedener Qualität auf die Haut von Mensch und Tier, Strahlentherapie Bd. 6. S. 269.

Thies A. Wirkungen der Radiumstrahlen auf verschiedene gewebe und Organe. Deutsche med. Wochenschr. 1905 No. 35.
Obersteiner. Die Wirkung der Radiumstrahlen auf das Nervensystem. Wien. Klin. Wochenschr. 1904. S. 1049.
Oudin et Verchère. Du radium en gynécologie. Bull. méd. 1906, No. 54.
Menge und Opitz. Lehrbuch der Franenheilkunde.
Sieger. Ueber Sarkoma uteri Inaug Dissert. Berlin, 1891.
Birsch-Hirschfeld Handbuch der path. Anat. 1886, Bd II p. 804.
Hegar. Archiv für Gyn. 1871, p. 29.
Leopold „ „ „ 1873, Bd. VI, p. 493.
Chroback „ „ „ 1872, p. 549.
Ritter. Ueher das Myosarkome des uterus. Inaug. Dissert. Berlin, 1887.
Ricker. Virchows Archive 1895, p. 142.
Von Franque. Zeitschr. für Geb. u. Gyn. 1899, Bd. XI, p. 183.
Pfannenstiel. Virchows Archiv, 1892 p. 305.
Fehling und Léopold. Archiv. für Gyn. 1875, Bd. VII, p. 531.
Pillet et Costes. Bull. de la Soc. de Biol. Oct. 1894.
Costes. Thèse de Paris, 1895.
Paviot et Bérard. Arch. de méd. expér. 1897.
Glantenay et Marie. Bull. de la Soc. anat. 1898, p. 290.
Théodoroff. Thèse de Montpellier, 1898.
Schlagenhauffen. Neuer Klin. Wochenschr. 1902, No. 20.
Ulesko-Strogenowa. Monatschr. f. Geb, und Gyn. 1903, Bd. XVIII, No. 3 şi 4.
Mastny. Contrib. a l'étude des myomes malins de l'utérus (Zeitschr. für Heilkunde, 1901).
Charvet et Bérard. Lyon méd. 1910, p. 63.
Myer, Surgery, Gynaekologie and Obstetric 1909, t. IX, p. 524.
Violet et Alamartine. Lyon méd. 1909, t. XIII, p. 832.
Ballin et Vaughan. New-York medical Journal 1910. p. 266.
Cornil et Boissier. Soc. anat. 22 juin 1875.
R. Williams. Annalo of Surgery, sept. 1896.
Boetticher. Zeitschr. für Geb. u Gyn. Bd. XXXII, p. 94.
Babes. Wiener med. Zeitung, 1882, Bd. XXVII, p. 36.
Gener. Centralbl. für Gyn. 1894, No. 14.
Jesset. British med. Journ. 29 juin 1899.
Legueu et Marrien. Bulletin Société anatomique, 1896.
Rotchinsky. Soc. de gyn. de Saint-Pétersbourg, 1898.
Mundt. Arbeit aus d. path. Anat. u. Bakt. 1901, Bd. III, p. 264.
Prof. J. B. Kouwer. Gynécologie et obstétrique No. 6, 1922.
Durand. Gynécologie et obstétrique No. 4, 1920.
Faure. La curiethérapie des fibromes utérins. gyn. Obst. IV, vol. 4, p. 290.

Groebke. Schnelle Entwickelung von Myomen in Uterus nach Röntgenkastration. Zbl. f. gyn. 22/X S. 1521, 1921.

Chifolian. 6 opérations pour fibromes utérins, qui ont été traités par le rayons. Bull. et mém. de la Soc. de chir. de Paris, 1920, p. 125.

Kotzareff. Adenomyome utérin et traitement par les rayons. Ibidem p. 432.

Walther. Le traitement des fibromes par les rayons Röntgen. Ibidem, p. 375.

Halban. Für Klinik des Myoms. Fbl. f. Gyn. 22 X S. 1517.

Blumreich. Ueber Myom-Therapie. Deutsch. med. Woch. 10/XI S. 1355.

Möller. Fur Frage der Röntgenschädigungen. Deutsch. med. Woch. 5. V. 1922, S. 505.